

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Trilufridin/Tipiracil**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. August 2020  
von 11:59 Uhr bis 12:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Menacher

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)**:

Herr PD Dr. Pox

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Klinik und Poliklinik München (LMU)**:

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Frau Greßmann

Herr Henk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Giesl

Frau Reinke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Puchstein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Frau Glaser

Frau Dr. Klein

Frau Dr. Wodtke

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Obwohl noch nicht alle in der Leitung sind, beginne ich schon mal mit den Präliminarien. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Nutzenbewertungsverfahren, hier konkret Neubewertung nach Fristablauf Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms in der Lastline. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres. Dazu sind Stellungnahmen eingegangen zum einen von Servier Deutschland GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Herrn Professor Heinemann vom LMU Klinikum München, von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Merck Serono, von MSD Sharp & Dohme, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, weise ich zugleich an der Stelle darauf hin: Wenn Sie nachher Wortmeldungen abgeben möchten, dann bitte einfach ein X im Chat schicken, dann haben wir das in chronologischer Reihenfolge und übersehen niemanden, denn zu winken führt bei den Kacheldiagrammen ein wenig zur Verwirrung. Wir müssten jetzt für den pharmazeutischen Unternehmer, für Servier, Herrn Dr. Ezernieks, Frau Glaser, Frau Dr. Klein und Frau Dr. Wodtke hier haben, ja, als Kliniker müssten wir Herrn Professor Wörmann hier haben, der uns schon den ganzen Vormittag begleitet. Er ist da. Ist Herr Professor Arnold mittlerweile in der Leitung? Herr Arnold, wir vermissen Sie noch; er ist nicht da, okay. Herr Privatdozent Dr. Pox von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen; fehlt auch noch. Dann machen wir die beiden mit Fragezeichen. Dann müssten da sein: Frau Großmann und Herr Henk von medac; Sie waren eben auch dabei. Herr Henk ist da, Frau Großmann mit Fragezeichen, Frau Giesl und Frau Reinke von Merck Serono, Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Puchstein von MSD, die Herren Doktoras Rasch und Werner vom vfa sind beide immer noch da. Herr Dr. Wilken und Frau Menacher vom BPI sind auch da. Okay. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Dr. Ezernieks, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, zur erneut erfolgten Nutzenbewertung von Lonsurf im metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) Stellung nehmen zu dürfen.

Zunächst möchte ich kurz meine Kolleginnen und deren Rollen vorstellen. Frau Dr. Glaser ist Ärztin und Gesundheitsökonomin und betreut unter Federführung die Erstellung des Nutzendossiers. Frau Dr. Anke Klein leitet die Medical Affairs-Abteilung Onkologie und ist für medizinische Fragen zuständig. Frau Dr. Ursula Wodtke ist in der Zulassungsabteilung für Lonsurf zuständig. Mein Name ist Juris Ezernieks, und ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Nun zu Lonsurf: Es ist ein Arzneimittel, das dem G-BA bereits bekannt ist. Lonsurf wurde bereits im Jahr 2016 zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem KRK in den deutschen Markt eingeführt. Im Rahmen der damals erfolgten Nutzenbewertung hat Lonsurf vom G-BA einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen, jedoch unter Befristung des Beschlusses, weshalb wir heute hier virtuell zusammen sind.

Lonsurf wird in den Therapieleitlinien des KRK empfohlen, und mit mehr als 10.000 Patienten in Deutschland und über 150.000 weltweit behandelten Patienten hat sich Lonsurf als Therapiestandard

in dieser Indikation etabliert. Der Einsatz als Therapiestandard begründet sich auch aus dem verträglichen Sicherheitsprofil von Lonsurf, denn in den letzten vier Jahren haben sich weltweit keinerlei neuen Sicherheitsbedenken für Lonsurf in der klinischen Praxis gezeigt. Darüber hinaus hat Lonsurf jüngst im April 2020 im Rahmen der Nutzenbewertung zur ersten Indikationserweiterung für das metastasierte Magenkarzinom erneut vom G-BA den Zusatznutzen zugesprochen bekommen.

Gegenstand der heutigen Diskussion ist die eben angesprochene Neubewertung von Lonsurf in der Erstindikation des metastasierten KRK. Ich komme zur heutigen Anhörung und möchte gerne zu zwei zentralen Punkten Stellung nehmen. Das sind erstens die Bedeutung der unter den Befristungsaufgaben des G-BA von Servier durchgeführten Studie TALLISUR und zweitens die vom IQWiG durchgeführte Subgruppenbildung nach Anzahl der Vortherapien.

Ad 1 zur Bedeutung der Studie TALLISUR: Als Befristungsaufgabe der Erstbewertung forderte der G-BA weitere wissenschaftliche Daten zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Sicherheitsprofil von Lonsurf. Der G-BA hat jedoch bereits damals die erschwerten Bedingungen einer solchen Datenerhebung oder Datengenerierung erkannt, sodass, falls eine weitere randomisierte Studie nicht möglich sein sollte, bestmögliche vergleichende Daten angestrebt werden sollten. Dieser Forderung sind wir bei Servier im bestmöglichen Umfang nachgekommen, indem wir die offene nicht randomisierte klinische Phase-IV-Studie TALLISUR in Abstimmung mit dem G-BA geplant und durchgeführt haben. Dieses Studiendesign war notwendig, da nach den gezeigten Überlebensvorteilen in der Zulassungsstudie RECOURSE eine erneute doppelblinde randomisierte Studie aus ethischen Gesichtspunkten nicht zu rechtfertigen war.

Aufgrund des offenen Studiendesigns haben sich circa 95 Patienten aller Studienteilnehmer für die Behandlung mit Lonsurf anstelle von Best-Supportive-Care entschieden. Dies führt zu einem starken Ungleichgewicht der Behandlungsarme, sodass die Studie keine robusten vergleichenden Aussagen generieren konnte. Das IQWiG hat daher die Studie nicht in seiner Nutzenbewertung berücksichtigt. Auch wenn die TALLISUR-Studie nicht den methodischen Anforderungen des IQWiG entspricht, halten wir die Ergebnisse dennoch für relevant. TALLISUR spiegelt, wie vom G-BA gewünscht, sehr gut den deutschen Versorgungsalltag wider. Sie wurde ausschließlich in Deutschland in 44 Zentren und damit einer Mehrzahl der für KRK essenziellen Krankenhäuser durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen dabei einen Erhalt der Lebensqualität und das Konstantbleiben der Symptomatik unter der Lebenszeitverlängerung in Therapie mit Lonsurf. Die Lebensqualität der Patienten verschlechterte sich erst, nachdem die Behandlung mit Lonsurf beendet war.

Des Weiteren haben sich keine neuen negativen Erkenntnisse zum Thema Nebenwirkungen ergeben. Die Studienergebnisse bestätigen somit die Verträglichkeit von Lonsurf, die schon in den Studien RECOURSE und TERRA sowie im klinischen Versorgungsalltag durch zum Beispiel geringe Therapieabbrüche gezeigt wurde.

Ad 2 die vom IQWiG in der Nutzenbewertung durchgeführte Subgruppenbildung nach Anzahl der Vortherapien: Das IQWiG hat in seiner vorliegenden Nutzenbewertung wie schon im Jahr 2017 erneut in zwei Subgruppen unterteilt, obwohl der G-BA diese Subgruppenunterteilung in seinem Beschluss damals bereits abgelehnt und das IQWiG keine neuen Daten zum Gesamtüberleben berücksichtigt hatte, die eine Neubewertung dieses Umstandes erfordern würde. Für Servier ist eine Subgruppenbildung basierend auf der Anzahl vorangegangener Therapieregime nach wie vor nicht nachvollziehbar. Wir sehen die Tragenden Gründe der damaligen Entscheidung vom G-BA als maßgeblich an, als da wären: Zum einen ist der Anteil an Patienten mit zwei Vortherapien in der Gesamtpopulation mit 18 Prozent relativ klein, und zum anderen ist das Kriterium zwei Vortherapien in diesem Therapiestadium nicht

eindeutig operationalisiert. Wir betrachten daher die Subgruppentrennung als nicht sachgerecht und widersprechen dieser eindeutig.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Lonsurf hat vor über drei Jahren bereits auf Basis der Zulassungsstudie einen Zusatznutzen vom G-BA zugesprochen bekommen. Seitdem ist Lonsurf der Therapiestandard in der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms bei Patienten in der letzten Therapielinie und wird als diese auch in den S3-Leitlinien empfohlen. Servier hat die vom G-BA geforderte Auflage des befristeten Erstbeschlusses unter Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte bestmöglich erfüllt und mit der eigens dafür durchgeführten TALLISUR-Studie relevante zusätzliche Daten erhoben, die die gute Verträglichkeit und den Erhalt der Lebensqualität unter Lonsurf bestätigen. Die vom IQWiG erneut durchgeführte Subgruppentrennung nach Anzahl der Vortherapien aufgrund einer hergeleiteten Effektmodifikation ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht. Es gelten aus unserer Sicht nach wie vor die vom G-BA und Servier vorgetragenen Argumente der Erstbewertung. Lonsurf ist damit die einzige Therapie, die in diesem schwerstkranken Patientenkollektiv das Gesamtüberleben unter gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität bei einem guten und bekannten Sicherheitsprofil verlängert. Wir sehen daher den für Lonsurf im Erstverfahren zugesprochenen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation als bestätigt an und bedanken uns zunächst an dieser Stelle und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte mit der Fragerunde beginnen? – Frau Teupen, bitte, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Wir hätten eine Frage zu Lebensqualitätsdaten, die wir leider nicht haben. Sie haben von der TALLISUR-Studie gesprochen und hier schreibt das IQWiG von einer Verzerrung die es darlegt, aus wahrscheinlich guten Gründen, die nachvollziehbar sind. Aber können Sie etwas zu den Rücklaufquoten sagen? Hier schreibt das IQWiG, dass sie deshalb nicht herangezogen hätten werden können, weil sie zu gering waren. Wir würden gerne wissen, wie hoch die waren. Auch zur Morbidität gibt es keine Daten. Vielleicht noch eine Frage an die Experten, ob sie etwas zur Morbidität bzw. zur Lebensqualität der Patienten sagen können. Aber erst einmal wären die Rücklaufquoten für uns wichtiger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer macht das beim pU? – Frau Dr. Klein, bitte schön.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Zu den Rücklaufquoten zu TALLISUR ist zu sagen, dass es sehr schwierig ist, in einem solchen Setting bei Patienten im Endstadium eine hohe Rücklaufquote zu erreichen. Das wussten wir von Anfang an. Deshalb haben wir im statistischen Analyseplan schon eine Drop-out-Rate von 38 Prozent festgelegt. Schlussendlich haben wir eine Drop-out-Rate von 32 Prozent. Das heißt, wir sind in der Drop-out-Rate innerhalb dieses vorgegebenen Planes geblieben. Was die Rücklaufquote angeht: Während der TALLISUR-Studie hatten wir zu Beginn einen Zeitabschnitt von drei Tagen festgelegt. Dieses Zeitfenster von drei Tagen hat sich dann als relativ gering oder zu gering für die Patienten in diesem Stadium herausgestellt. Hier waren auch die Rücklaufquoten 50 bis 60 Prozent. Gibt man den Patienten etwas mehr Zeit, den Lebensqualitätsbogen auszufüllen, und zwar die therapiefreie Zeit zwischen zwei Zyklen, dann liegen Rücklaufquoten immer über 70 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, ist das okay?

**Frau Teupen:** Ja, das ist ok. Dann bitte noch aus der Perspektive der Experten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie die Lebensqualität, und wie beurteilen Sie die Frage, ob sich aus der Studie möglicherweise relevante Ergebnisse zur Lebensqualität ableiten lassen? – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, dann kommt Herr Vervölgyi.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann nur unterstützen, Frau Teupen, dass es bedauerlich ist, dass es in der ersten Studie diese Lebensqualitätsanalyse nicht gibt. Aber – wir haben es unserer Stellungnahme angefügt – es gibt von 2017 eine Analyse der Lebensqualität, und zwar heißt das Q-TWiST, das heißt Lebensqualität in der Zeit ohne Symptome. Das hat Taberner 2017 publiziert, und dabei kommt heraus, dass die Lebensqualität bei den Patienten in der Zeit, in der es keine Symptome gab, deutlich höher war und dass diese Zeit bei Patienten im Serumarm signifikant länger war, also im Trifluridinarm. Das ist nicht exakt das, wonach Sie fragen, aber es gibt schon eine Lebensqualitätsanalyse. Mir ist nicht klar, warum das im Dossier nicht auftaucht, aber diese Art der Analyse – Lebensqualität in der Zeit ohne Symptome – ist hochrelevant, weil das genau die Frage ist: Hat der Patient etwas davon, dass er eine Remission hat? Das kommt in diesem Falle als Vorteil unter der Therapie heraus. Wir werten das als relevantes Kriterium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert dazu.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe dazu eine Frage an Herrn Wörmann. Könnten Sie diese Analyse etwas näher erläutern? Sie haben richtig erwähnt, dass sie im Dossier nicht dargestellt ist. Es gibt zwar diese Publikation, aber damit alle eine Vorstellung davon haben, worum es geht – vielleicht kann es auch der pharmazeutische Unternehmer tun –, sollten Sie doch erläutern, was hinter dieser Analyse steckt. Das sind keine Fragebögen im klassischen Sinne, wie wir das verstehen, sondern es sind indirekte Wege, die hier gegangen werden, und da wäre es schon wichtig, dass das erläutert würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann vielleicht als Erster. Dann hatte sich Herr Professor Heinemann gemeldet. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist durchaus eine Analyse, die für uns standardisiert ist, in der man – ich wiederhole es noch mal – die Zeit – TWiST steht für Zeit without symptoms. Da wird die Lebenszeit analysiert. Das ist nach drei Kriterien unterteilt, einmal nach der Toxizität, dann wie das Verhalten im Rezidiv ist und dazwischen die Zeit, in der man keine Symptome hat. Man schaut auf diese Zeit, in der keine Symptome vorhanden sind, ob die verlängert wird. Das wird dann als Qualitätskriterium eingesetzt. – Das ist wahrscheinlich jetzt nicht ausführlich genug, aber das wäre die kurze Zusammenfassung, und deshalb haben wir es als Addendum dazu gemacht. Die Publikation ist relativ ausführlich und in dem *Peer-reviewed Journal* publiziert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wenzel, noch mal dazu, dann Herr Heinemann, dann Herr Vervölgyi.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Zu den Rezidiven: Das war der Punkt, der mir in der Publikation auch aufgefallen ist, die Zeit zum Rezidiv. Wie ist das dann diagnostiziert? Ist das die bildgebende Diagnostik, die wir auch sonst für das PFS haben? Oder geht das anhand von Symptomen? Die sind jetzt eigentlich nicht erhoben worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist hier anhand der Studiendaten erhoben worden, also anhand der Bildgebung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heinemann ergänzend oder zu einem anderen Punkt.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Herr Hecken, herzlichen Dank. – Sie hatten mich eben nicht aufgeführt, obwohl ich mich gemeldet hatte. Vielleicht tragen sie mich noch in die Liste der Anwesenden ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das haben wir längst getan.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich wollte nur noch kurz zur TALLISUR-Studie Stellung nehmen. Hier ist tatsächlich die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem EQ-5D gemessen worden. Die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus betrug in dieser Studie 212 Tage, was etwa sieben Monaten entspricht und in meinen Augen durchaus ganz gut zu den Daten passt, die wir aus der RECURSE-Studie bekommen haben, nämlich den Median des time-to-worsening of performance status betreffend. Das ist im Grunde das, was objektiv von außen gemessen wurde, und der Vorteil von 5,7 gegen 4,0 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,66 schlug durchaus signifikant positiv zu Buche. Insofern möchte ich sagen, dass der ECOG-Performance-Status durchaus sehr vergleichbar reagiert, offensichtlich wie die Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Jetzt frage ich einmal Frau Pitura. Sie hatten sich noch gemeldet, auch dazu? Frau Wenzel-Seifert war, glaube ich, durch Frau Pitura dazu, oder zu einem neuen Komplex, weil sonst Herr Vervölgyi vorher käme.

**Frau Pitura:** Ein neuer Komplex. – Herr Vervölgyi kann – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich Herrn Vervölgyi das Wort geben. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auch noch eine Anmerkung zur Studie TALLISUR machen. Ich kann Herrn Wörmanns erstem Satz nur recht geben, dass es sehr schade ist, dass in der RECURSE-Studie nicht ursprünglich schon die Lebensqualität erhoben worden ist, weil das, glaube ich, ein gutes Beispiel dafür ist, wie schwierig es ist, nach Zulassung noch valide Daten zu generieren. Der Hauptgrund, warum wir die Studie TALLISUR nicht eingeschlossen haben, waren einerseits die Rücklaufquoten, wie Frau Teupen schon gefragt hat, aber hauptsächlich die Art der Zuteilung hier. Hier wurden die Patienten nach ihren eigenen Wünschen gefragt, wo sie gerne teilnehmen wollen. Dadurch hat man zwangsläufig ganz unterschiedliche Patientenkollektive, die man vergleicht, was mit einer massiven Verzerrung einhergeht. Das ist wichtig, selbst wenn man vom Erhalt der Lebensqualität spricht oder die Lebensqualität bleibt erhalten, man natürlich auch da valide vergleichende Daten haben muss. Das gibt die Studie TALLISUR aus unserer Sicht nicht gut her.

Ich wollte auch zu einem anderen Komplex eine Frage stellen, und zwar zu dem, was der Hersteller in seinem Eingangsstatement gesagt hat, nämlich der Subgruppenbildung nach Vorbehandlung. Ich hätte einerseits eine Frage an die Fachgesellschaften, weil aus meiner Sicht aus den Stellungnahmen das Bild hinsichtlich der Relevanz dieses Subgruppenmerkmals nicht eindeutig ist, und andererseits eine Frage an den Hersteller. Er argumentiert zwar, dass aus seiner Sicht dieses Subgruppenmerkmal nicht valide ist. Trotzdem war es von Bedeutung, auch schon in der Erstbewertung. Deshalb frage ich mich, warum er die Subgruppenanalysen nicht im Dossier nachgeliefert hat. Das hat er jetzt mit der Stellungnahme gemacht, und es zeigt sich, dass keine signifikante Interaktion mehr da ist. Dann hätte man die Diskussion sicherlich abkürzen oder zumindest in eine Richtung führen können. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölygi. – Frau Dr. Klein, bitte.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich möchte gerne noch etwas zu den Lebensqualitätsdaten sagen. Sie haben völlig recht, wir haben die Vorgaben nicht korrekt umgesetzt, wir haben die Vorgaben aber bestmöglich umgesetzt. Dieses randomisierte Design ist einfach aus ethischen Gründen nicht realisierbar gewesen. Wir sind dennoch der Meinung, dass der Arm A in der Lonsurf-Therapie sehr gut den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Studie wurde ausschließlich in Deutschland an 44 Zentren mit 185 Patienten im Lonsurf-Arm durchgeführt. Wenn man die Effektivitätsdaten vergleicht, dann sind sie tatsächlich mit RECURSE und TERRA vergleichbar. Wenn man sich die Effektivitätsdaten und die Safety-Daten anschaut, die vergleichbar sind, sind wir der Meinung, dass die Lebensqualitätsdaten valide sind.

Was ihre zweite Frage angeht, möchte ich gern an Frau Glaser von der Firma Servier übergeben, wenn es von Ihrer Seite aus geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Danke. – Frau Glaser, bitte.

**Frau Glaser (Servier):** Warum wir es nicht ins Dossier eingefügt haben, können wir sehr schnell zusammenfassen. Es liegt an der Entscheidung des G-BA im ersten Verfahren. Wir sahen, wie Herr Dr. E-zernieks schon beschrieben hat, keine neuen Daten innerhalb der IQWiG-Bewertung. Aber wir sahen auch so keine neuen Erkenntnisse, die dazu beigetragen hätten, dass wir davon hätten ausgehen müssen, dass sich die Frage neuerlich auftut. Wir hatten angenommen, dass das dann erledigt gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert, dann kämen wir wieder zu Frau Pitura.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde, Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind, auf die zweite Frage eingehen, nämlich die Frage, ob die Subgruppen relevant sind. – Ganz grundsätzlich ist es ein Unterschied, ob jemand nach zwei oder nach drei Linien eine Therapie bekommt. Die Zurückhaltung, die wir haben, ist, dass in dieser Studie nicht unterschieden wurde, warum jemand bereits nach der zweiten Therapie Lonsurf bekommen hat. Anders gesagt: Die Gründe, warum jemand dieses Präparat schon in einer früheren Linie bekam, können sehr heterogen sein, zum Beispiel, dass er ein anderes Präparat nicht vertragen hat, dass sich der Patient gegen eine iv-Therapie entschieden hat; das ist alles nicht erfasst. Das heißt, wir haben ein sehr heterogenes Patientenkollektiv und dazu in der Vergleichsgruppe nur 45 Patienten. Das ist für uns klinisch schwierig zu differenzieren, und ich glaube, statistisch ist es auch schwierig. Dazu kommt noch als dritter Punkt – das haben wir in der Stellungnahme deutlich gemacht –: In den letzten Jahren hat sich die Zahl der Therapielinien, die wir geben können, durch die gezielten Therapien erweitert. Wir haben jetzt den BRAF-Inhibitor Encorafenib zugelassen, wir haben für die NTRK-mutierten Patienten das Larotrectinib zugelassen.

Das heißt, die Situation hat sich in der Richtung verschoben, dass wir mehr Patienten in einer späteren Therapielinie für Lonsurf haben. Das macht es schwierig, dies zu übertragen. Deshalb haben wir Schwierigkeiten, das als Subgruppe als in Stein gemeißelt zu sehen. Wir würden es wiederum allerbestens als hypothesengenerierend bezeichnen. Ich weiß nicht, Herr Heinemann, ob Sie das anders kommentieren wollen. Sie sind einer, der aus Deutschland die als am besten angesehenen weltweit standarddefinierten Studien gemacht hat; Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, klar. – Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Herr Wörmann, vielen Dank. – Natürlich haben wir eine Ausweitung der therapeutischen Optionen. Aber ich habe in meiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir einen großen Teil von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom haben, die nur eine oder zwei Therapielinien durchschreiten und dann schon im Grunde alle verfügbaren Substanzen erhalten haben. Ich nenne nur zwei Beispiele: Wir setzten zum Beispiel bei Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand die Tripletherapie mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab ein. Wenn diese Patienten auf diese Therapie progredient sind, haben sie bereits nach einer Therapielinie sozusagen alle verfügbaren Substanzen erhalten. Umgekehrt: Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand, die wir nur mit einem Fluoropyrimidin plus Bevacizumab versorgen können, haben ebenfalls nach bereits einer Therapielinie, wenn man Oxaliplatin und Irinotecan nicht geben kann, alle Therapielinien durchschritten. Das bedeutet: Ein großer Teil der Patienten ist in diesem Sektor von etwa zwei Linien enthalten. Damit halte ich die ganze Diskussion über die Zahl der Therapielinien für hochgradig artifiziell und der klinischen Situation nicht entsprechend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Jetzt Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Pitura.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich finde es jetzt schwierig, weil wir gerade springen. Ich wollte eigentlich noch einmal auf die Lebensqualität und die Frage der Ethik und der Randomisierung hinaus. Es ist in den Raum gestellt worden, es sei nicht möglich, eine randomisierte Studie zu machen. Dazu hätte ich gern noch eine Bemerkung von den Klinikern, ob das aus ihrer Sicht tatsächlich so ist. Dann geht es auch um den Stellenwert, den dieser Wirkstoff hat und ob das wirklich eine völlig undenkbbare Situation gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Heinemann an, dann vielleicht Herr Wörmann und Herr Pox. – Bitte, Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich war wirklich klinisch vor Ort, wir haben auch eine große Zahl an Patienten eingebracht. In einer späten Therapiephase hängen die Menschen am Leben, und in dieser Situation, einem Menschen zu empfehlen, eine Randomisation durchzumachen, auf ein registriertes zugelassenes Medikament zu verzichten, ist in Deutschland, würde ich sagen, nahezu unmöglich. Wir haben einen ganz kleinen Teil von Patienten, die explizit keine Therapie mehr wollten, die wollten aber nachvollziehbarerweise auch keine Lebensqualitätsanalysebogen am Ende ihres Lebens mehr ausfüllen. Insofern muss man sagen: Wenn ein Medikament zugelassen ist, kann man nicht mehr gegen Placebo testen. Das ist im Grunde von Herrn Wörmann und vorher auch vom IQWiG ganz klar aufgezeigt worden. Das ist eine Situation, die nicht geht. Wenn das Medikament nicht zugelassen ist, ist das sehr wohl möglich, dann haben wir eine neue Option und dann kann man auch, wie ich finde, mit Fug und Recht randomisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heinemann. – Herr Wörmann, Herr Pox dito?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Fast. Ich würde einen Punkt ergänzen, und das ist eine Besonderheit von Lonsurf und Trifluridin. Wenn Sie sich die Kurven anschauen, sehen Sie, dass die Kurven bis fast zum Median fast komplett parallel laufen. Da ist wenig Gewinn für den Patienten, der das bekommt. Dann gibt es auf einmal eine Gruppe von Patienten, die über Monate profitiert, sechs, neun, zwölf Monate, und das zieht sich in der Überlebenszeitanalyse bis zu zwei und zweieinhalb Jahre hin. Das heißt, es ist ein wenig der Wechsel auf die Zukunft, die Patienten hoffen, dass sie in dieser Gruppe von

Patienten sind, die 20 bis 40 Prozent ausmachen, die einen deutlichen Vorteil haben. Die Gesamtgruppe ja, die ist signifikant, aber das ist im Bereich von Komma irgendetwas. Aber wenn Sie sich die Überlebenskurven auch im PFS anschauen, dann macht die einen richtigen Buckel von einer Gruppe von Patienten, die profitieren, und darauf hoffen die Patienten. Das wissen die Patienten, wir müssen sie also aufklären. Deshalb können wir das nicht machen, das lässt sich nicht umsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ich halte jetzt fürs Protokoll fest: Herr Pox hat eben durch Gestik symbolisiert und deutlich gemacht, dass er sich den Ausführungen von Herrn Professor Heinemann anschließt. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage damit beantwortet? – Okay. Danke schön. Dann sind wir jetzt bei Frau Pitura und dann Frau Witt. – Bitte schön, Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Ich habe auch eine Frage zu der TALLISUR-Studie an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar bestand die Befristungsaufgabe darin, vergleichende Studiendaten, insbesondere zur Lebensqualität, zu erheben. Nun wurden in der TALLISUR im Interventionsarm 185 Patienten eingeschlossen und im Kontrollarm nur neun Patienten. Könnten Sie dazu bitte noch einmal Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer macht das? – Frau Klein, bitte.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich kann nur wiederholen, was Herr Professor Heinemann schon gesagt hat: Ja, die Vorgaben haben wir nicht erfüllt, und es war uns bzw. unseren Ärzten leider nicht möglich, Patienten zu überreden, an einer Studie teilzunehmen, im Endstadium keine Medikation zu bekommen, aber dennoch die Lebensqualitätsbögen auszufüllen. Von daher müssen wir zugeben, der Arm B ist für uns tatsächlich nicht valide und auswertbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich hätte drei Fragen an die Fachgesellschaften bzw. an die Kliniker. Die erste Frage: Könnten Sie noch einmal ausführen, wie hoch der Stellenwert medikamentöser Tumortherapien zur Symptomkontrolle im Rahmen von BSC in der Versorgungspraxis in diesem Anwendungsgebiet ist, und wenn Sie haben vielleicht auch eine Zahl, wie hoch ungefähr der Anteil der Patienten ist, die in palliativer Therapiesituation eine medikamentöse Tumortherapie zur Symptomkontrolle erhalten? Das wäre der erste Fragenkomplex.

Die zweite Frage ist: Wie hoch ist in diesem Anwendungsgebiet schätzungsweise der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 1$ , also 2 bis 4, die eben noch eine Antitumortherapie erhalten?

Die dritte Frage bezieht sich insgesamt auf die Umsetzung der Studie TERRA. Die vorgelegte Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt und hier meine Frage bezogen auf das Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom: Sind asiatische Patienten mit europäischen Patienten vergleichbar, oder gibt es hier eventuelle Unterschiede? Gibt es vielleicht auch hinsichtlich der Vergleichbarkeit bezogen auf den deutschen Versorgungskontext relevante Unterschiede, die wir vielleicht beachten müssten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt, für diese drei Fragen. – Ich kann jetzt auch Herrn Professor Arnold begrüßen. Ich sehe ihn als Kachel vor uns. – Wer möchte von den Klinikern hierauf eine Antwort geben? – Herr Professor Heinemann hat sich als Erster gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Die erste Frage: Wie hoch ist der Stellenwert der medikamentösen Therapien im Vergleich zur supportiven/palliativen Therapie? Ich würde sagen, es ist hier nicht ein Gegeneinander oder ein Entweder/Oder, sondern beides funktioniert parallel. Ich glaube, das ist eine wichtige Stellungnahme. Darüber hinaus muss man sagen: Die reine Palliativmedizin im eigentlichen Sinne wird dann durchgeführt, wenn keine Chemotherapie mehr erfolgt. Dann ist es ein Entweder/Oder. Das heißt noch einmal anders ausgedrückt: Alle Tumorpatienten bekommen in jeder Therapiephase die optimale supportive Therapie im Sinne der Best-Supportive-Care, das heißt Schmerztherapie, Ernährungstherapie, was immer da möglich ist.

Zweite Frage: Wie groß ist der Anteil der Patienten, und wie ist deren Relevanz in einem ECOG-Performance-Status 2 bis 4? Hier haben wir wenige Daten, weil sich die klinischen Studien typischerweise auf einen ECOG-Performance-Status 0 oder 1 beschränken. Ich würde dennoch sagen, dass der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 1$  in einer sehr späten Therapiephase durchaus bei 30, 40 Prozent liegen kann und wir Kliniker ohne Weiteres dazu kommen, bei diesen Patienten keine Therapie mehr zu empfehlen. Aber der Druck vonseiten der Patienten ist ganz erheblich, jede mögliche – und in Klammern: auch nicht zugelassene, dann durch Off Label Anzeige zu gebende – Medikation zu erhalten.

Die dritte Frage muss, glaube ich, das Pharmaunternehmen selber beantworten. Die Vergleichbarkeit kaukasischer und asiatischer Patienten ist immer fraglich, was die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik angeht. Das ist, glaube ich, völlig klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Klein, bitte schön.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Warum haben wir die TERRA mit hineingenommen? Wir haben die TERRA mit hineingenommen, weil wir nach Vorgaben den kompletten Studienpool vollständig darstellen wollten. Das heißt, eben auch die Studie TERRA. TERRA bringt für uns keine neuen Erkenntnisse, unterstreicht allerdings die Ergebnisse der Studie RECURSE. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, sind die Schätzer beider Studien konsistent, bringen konsistente Ergebnisse. Damit war die Metaanalyse möglich, und das erhöht einfach die Aussagesicherheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Frau Witt, ist das damit beantwortet: Yes or No? Oder möchten Sie von anderen noch Ergänzungen haben?

**Frau Dr. Witt:** Ich hätte gerne Ergänzungen von anderen. Mir ist auch wichtig, wie hoch ungefähr der Anteil an Patienten ist, die tatsächlich medikamentöse Antitumorthapien zur Symptomkontrolle erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Den Anteil hat Herr Professor Heinemann gerade sehr gut charakterisiert. Die Frage, die allerdings dahintersteht, ist bei diesem Medikament in dieser Situation nicht, ob die Symptomkontrolle durch das Medikament erzielt werden kann, sondern ob es gelingt, die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen durch ein Verzögern der Progression zu verlängern. Das ist das, was für dieses Medikament in dieser Situation gezeigt worden ist. Es unterscheidet sich ein wenig von anderen Palliativtherapieansätzen, auch medikamentöser Therapie in so einer Behandlungslinie, weil wir bei

den Patienten keine Auflösung von tumorbedingten Symptomen erwarten können, weil es einfach keine Therapie ist, die in dieser Situation einen großen Tumormassenrückgang hat, aber sehr wohl das Vorschreiten der Tumorkrankheit und damit die Verschlechterung des Allgemeinzustands stabilisieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Arnold. – Ist das okay, Frau Witt? Ja. Ich sehe positive Signale. – Dann habe ich Herrn Wörmann dazu, dann kommt Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nur bestätigen, was die Kollegen eben gesagt haben, Frau Witt. Vielleicht ist die Frage nicht so, wie wir es sehen. Ein Patient mit einer fortgeschrittenen Lebermetastasierung wird gelb, wird hinfällig, hat einen Ikterus. Aber viele der Patienten, die wir behandeln, bei denen wir den Progress in den Metastasen sehen, haben das noch nicht. Die Lebensqualität besteht darin, möglichst spät in diese Phase des Verfalls zu kommen, wo zum Beispiel die Leber versagt. Insofern ist, glaube ich, Ihre Frage – – Wir würden nicht erst dann anfangen zu behandeln, wenn der Patient schon einen schweren Ikterus und Leberversagen hat, sondern das Ziel ist, ihn im Progress zu behandeln und genau das möglichst lange hinauszuzögern. Das ist das Patientenziel. Wenn wir es uns erlauben dürften, würden wir die Frage gern anders stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Witt hat genickt. – Jetzt Frau Wenzel-Seifert bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich würde auch gern auf diesen Punkt eingehen. Sie stellen alle dar – das ist auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung angemahnt worden –, dass bei vielen Patienten keine reine BSC stattfindet, sondern die Patienten zusätzlich zur Symptomkontrolle noch Chemotherapien bekommen. Gibt es denn irgendeine Evidenz, dass das auch wirksam ist? Oder ist das mehr oder weniger eine Therapie, die gemacht wird, weil die Patienten noch irgendetwas bekommen wollen? Wie sind denn die Aussichten? Gibt es Nachweise, dass das tatsächlich wirksam ist? Ich kenne eigentlich nur eine einzige Erkrankung, das Ösophaguskarzinom im sehr fortgeschrittenen Stadium, bei dem die S3-Leitlinie empfiehlt, dass Chemotherapeutika, von denen bekannt ist, dass sie nicht lebensverlängernd wirken, zur Symptomkontrolle eingesetzt werden, um das Wachsen der Tumormasse um den Ösophagus herum zu begrenzen, den Patienten noch möglichst lange die Möglichkeit zu geben, Nahrung zu sich zu nehmen und nicht durch eine Sonde ernährt zu werden. Das ist konkret beim Ösophaguskarzinom. Wie kann man sich das beim Kolonkarzinom vorstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe Herrn Arnold und dann Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Frau Wenzel-Seifert, eine kurze Antwort: Wir haben hier für die Substanz mit der Reduktion des Wahrscheinlichkeitsrisikos zu sterben und 32 Prozent entsprechende Hazard Ratio diese Verlängerung gesehen, und beide Arme in dieser Studie haben beste supportive Therapie gehabt. Das war in beiden Armen sozusagen klar da. Also, wir haben hier eine Korrelation aus Überlebensqualitätsverbesserung – in Klammern kann man vielleicht anmerken: moderat – und eine Überlebenszeitverlängerung. Da kann man über die Quantität diskutieren, aber das Ganze korreliert hier. Der Aspekt, den Sie angesprochen haben: Das ist eher im Bereich des Seltenen, dass es nur eine Prognose der Verbesserung durch Verzögerung von Symptomen gibt und keinen Effekt auf das Überleben. Dazu haben Sie ein Beispiel genannt, das zweite ist Gemcitabin beim Pankreaskarzinom, das wir in der Situation haben. Bei allen anderen Medikamenten, die wir in einer solchen Situation anwenden, haben wir die Evidenz. Das ist quasi eine Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität

durch das Auftreten von Symptomen, wie Herr Wörmann es geschildert hat, das mit einer Überlebensverlängerung Hand in Hand geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Herr Heinemann und dann noch einmal Frau Wenzel-Seifert dazu. Aber ich würde zuerst die Herren Wörmann und Heinemann vorziehen, vielleicht beantwortet sich dann die Frage von Frau Wenzel. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine Ergänzung. Ich fand das gerade umfassend dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich kann das im Grunde auch nur noch einmal ganz kurz kommentieren. Zum einen ist die RECURSE-Studie an sich das beste Beispiel dafür, dass das Weitergeben einer Medikation zu einer Überlebensverlängerung auch moderaten Ausmaßes beiträgt. Aber wir haben im Rahmen der durch die DKG begleiteten Zertifizierung immer wieder gesehen, dass in Zentren die Überlebenszeiten länger sind. Das ist genau der Effekt, den wir sehen, weil Patienten mehr Therapielinien über die Dauer ihrer Erkrankung angeboten werden. Ich bin mir aus klinischer Sicht sehr sicher, dass das prinzipielle Angebot in versierten Zentren mit hoher Expertise das Überleben der Patienten verlängert, und das ist in der Tat die Folge mehrerer Therapieoptionen, als wenn diese nicht angeboten würden. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heinemann. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich bin nicht ganz sicher, ob wir uns verstanden haben. Ich glaube, Frau Witt und ich wollten eigentlich nicht auf das Trifluridin hinaus, sondern auf diese anderen Chemotherapeutika, die man anstelle einer reinen BSC-Therapie mit Schmerzmedikation etc. noch hätte einsetzen können. Da stellt sich die Frage: Was wird da gegeben, und was gibt es dafür für Belege? Das ist mir immer noch nicht ganz deutlich geworden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heinemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich gebe nur ganz schnell zurück. Ich meinte genau das; das sind in der Tat weitere medikamentöse Optionen. Das kann beispielsweise ein Medikament wie Regorafenib sein, das wir im Grunde beantragen müssen. Das können aber auch lokoregionäre Interventionen sein, wie die Brachytherapie oder Radiofrequenzapplationen. Ich glaube, da kommt letztendlich auch die Option chirurgischer Maßnahmen hinein. Da ist die gesamte Bandbreite der medikamentösen und interventionellen Therapie genau das, worüber ich gesprochen habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin nicht ganz sicher, ob wir nicht aneinander vorbeireden, Frau Wenzel-Seifert. Ich glaube, das, was wir noch als zVT eingebracht hatten, ist, dass wir inzwischen wissen, dass Patienten zum Beispiel mit einer BRAF-V600E Mutation von einer BRAF plus Cetuximab-Therapie profitieren. Die ist in der Zwischenzeit zugelassen. Die NTRK-Diskussion haben Sie selbst mitbekommen. Bei Patienten, die gerade diese Mutation haben, haben wir Remissionsraten von etwa 50 Prozent. Das ist keine Chemotherapie in dem Sinne, das ist eine gezielte Therapie, die sich erst in den letzten Jahren nach der Erstzulassung und nach der RECURSE-Studie ergeben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das war jetzt eine wichtige Klarstellung. Ich hatte eigentlich an allgemeine alte herkömmliche Chemotherapien gedacht. Wenn Sie diese gezielten Therapien, die teilweise oder zum größten Teil noch nicht zugelassen sind, meinen, dann ist das schon klarer. Sie haben noch andere Maßnahmen erwähnt. Es ist auch vom IQWiG kritisiert worden, dass keine Bestrahlung von Knochenmetastasen in der RECURSE-Studie stattfinden konnte. Könnten Sie uns vielleicht noch sagen, welchen Stellenwert das beim Kolonkarzinom hat und wie oft das angewendet wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Das wird angewendet. In der RECURSE-Studie geht es darum, dass wir wissen, dass eine Bestrahlung und ein Fluoropyrimidin zusammen synergistisch toxisch sozusagen, aber auch synergistisch effektiv sein kann, warum es in der Studie nicht eingesetzt wurde. Ich bin mir aber sehr sicher, dass alle Patienten, die vorher/hinterher Best-Supportive-Care hatten, dies bei symptomatischen Knochenmetastasen, was beim Kolonkarzinom etwa bei 15 bis 20 % Prozent der Patienten vorkommt, erhalten haben. Ich glaube, das schließt sich nicht aus. Das ist ja hier in einem Setting gewesen, das die beste supportive Therapie flankierend parallel, wie auch vorher/hinterher gehabt hat. Ich glaube, dazu gibt es keine rechte Alternative, und da steht für mich kein alternatives Szenario als Konkurrenz im Weg. Über andere zytostatische Therapien, die Sie angesprochen haben, kann man spekulieren, ob man noch einmal irgendwelche Uraltsubstanzen nimmt, aber dann würde die Abwägung zwischen Nutzen und Patientenschaden/Toxizität sicher sehr viel ungünstiger ausgefallen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Arnold. – Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann, dann Frau Dr. Klein vom pU dazu. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe eigentlich keine weiteren Ergänzungen, nur ganz kurz: Die EMA hat Encorafenib inzwischen für die BRAF-Mutation in Kombination mit Cetuximab zugelassen. Über Larotrectinib haben wir schon diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Dr. Klein.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich will noch ergänzen: Die palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE nicht erlaubt, das stimmt. Jedoch hat auch kein Patient in der RECURSE-Studie nach Studienende eine palliative Radiotherapie erhalten. Das zeigt, dass der Stellenwert der Strahlentherapie in diesem Stadium nicht besonders hoch ist. Was die zytostatischen Behandlungen angeht, möchte ich noch ergänzen, dass aus wissenschaftlicher Sicht eine Umsetzung dessen überhaupt nicht möglich wäre, weil wir dann Gefahr gelaufen wären, dass es im Lonsurf-Arm plötzlich eine Kombination gebe. Das ist ein nicht akzeptables Risiko für die Patienten, sodass damit keine valide Aussage möglich gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Klein. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich habe den Eindruck, dass die Diskussion über die Strahlentherapie möglicherweise einer gewissen Verzerrung unterliegt. Natürlich wird im palliativen Setting bestrahlt; allerdings muss man sagen, in einer späten Therapiephase doch eher selten, sodass ich – ich weiß nicht, ob mir Herr Arnold da zustimmen wird – sagen würde, weniger als 10 Prozent der Patienten

weisen in einer späten Therapiephase typischerweise die Indikation für eine Bestrahlung, beispielsweise einer Knochenmetastasierung, die in sich beim kolorektalen Karzinom ohnehin selten ist, auf, sodass die Diskussion in sich verständlich ist, aber der Schwerpunkt der Diskussion, die im Moment geführt wird, aus meiner Sicht doch eher irreführend ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heinemann. – Herr Arnold, können Sie das inhaltlich bestätigen?

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Ich habe in meinem Wortschwall schon 10 bis 15 Prozent untergebracht gehabt. Wir sind nicht ganz zusammen, aber auch nicht sehr weit auseinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also bilden wir das arithmetische Mittel aus 10 bis 15 und unter 10, und dann schauen wir mal. Okay. Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich hätte noch eine Frage an den pU. Das betrifft aber ein anderes Anwendungsgebiet. Sie haben noch eine Studie laufen Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Könnten Sie mir vielleicht schon etwas dazu sagen: Wie ist der Stand? Ist abzuschätzen, wann mit der Zulassung zu rechnen ist; wenn es möglich ist.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Sie haben recht, diese Studie läuft im Firstline-Setting, das heißt Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab, allerdings nur bei den unfitten Patienten, die kein Dublett als Chemotherapie bekommen könnten. Wir sind zurzeit noch in der Rekrutierungsphase. Wenn Sie jetzt follow up und alles berechnen, dauert es sicherlich noch zwei bis drei Jahre, bis wir eine Zulassung bekommen, wenn überhaupt. Wir wissen auch nicht die Ergebnisse, wann sie starten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein, dass Sie diese Frage auch beantwortet haben. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann brauchen wir das, glaube ich, nicht künstlich zu verlängern. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, über die wir in den vergangenen 50 Minuten diskutiert haben. – Wer möchte das machen? – Herr Dr. Ezernieks.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Vielen Dank für die Möglichkeit einer kurzen Zusammenfassung. Zunächst einmal herzlichen Dank auch für die Diskussion und die Fragen, die die wesentlichen Punkte aus unserer Sicht betrafen. Wir haben vor drei Jahren bei der Zulassungsstudie einen Zusatznutzen vom G-BA zugesprochen bekommen. Seitdem ist Lonsurf Therapiestandard in der Behandlung von KRK Patienten in der S3-Leitlinie geworden. Wir haben die Befristungsaufgaben mit der Studie TALLISUR unter Berücksichtigung der ethischen Gesichtspunkte in bestmöglicher Form umzusetzen versucht. Wir haben mit der TALLISUR die Daten erhalten, die die Verträglichkeit und den Erhalt der Lebensqualität durch Lonsurf bestätigen. Zusammengefasst ist Lonsurf damit die einzige Therapie in diesem schwerkranken Patientenkollektiv, die das Gesamtüberleben unter gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität in einem guten, aber auch bekannten Sicherheitsprofil verlängert. Wir sehen daher den für Lonsurf im ersten Verfahren zugesprochenen Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation als bestätigt an. Es ist aber klar, die finale Bewertung trifft der G-BA. Wir bedanken uns noch einmal für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank zum einen für diese kurze Zusammenfassung, zum anderen dafür, dass Sie uns alle Rede und Antwort gestanden haben. Das gilt sowohl für den pharmazeutischen Unternehmer als auch für die klinischen Experten. Wir werden das, was disku-

tiert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche denjenigen, die heute Nachmittag nicht an unseren weiteren Anhörungen teilnehmen, einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:53 Uhr